

氏 名	室 山 良 介
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博甲第 3298 号
学位授与の日付	平成19年3月23日
学位授与の要件	医学研究科内科系内科学（一）専攻 (学位規則第4条第1項該当)

学位論文題目	Nucleotide change of codon 38 in the X gene of hepatitis B virus genotype C is associated with an increased risk of hepatocellular carcinoma (B型肝炎ウイルスGenotype CにおけるX領域Codon38変異は発癌のリスクファクターである)
--------	---

論文審査委員	教授 小出 典男 教授 加藤 宣之 助教授 大内田 守
--------	-----------------------------

#### 学 位 論 文 内 容 の 要 旨

我が国における B 型肝炎ウイルス (HBV) は Genotype C が主であり、Genotype B に比し、発癌の危険性が高いと報告されている。また以前より、HBV の X 蛋白 (HBx) は発癌との関連が示唆されている。そこで今回、我々は HBV Genotype C の肝癌および非癌患者血清を用いて X 遺伝子の変異と発癌との関連を検討した。まず、年齢・性別をマッチさせた HBV genotype C の肝癌患者 39 例、非癌患者 36 例の血清を用いて全長 HBx の塩基配列を決定し、比較検討した。その結果、肝癌患者では HBx の codon 38 において「プロリン→セリン」の変異を有意に多く認めた。そこで、年齢・性別をマッチさせた HBV genotype C の B 型肝炎患者 52 例、非癌患者 51 例の新たな血清を用いて同部位の塩基配列を決定し、比較検討を行った。その結果、やはり肝癌患者では HBx の Codon38 変異を有意に多く認めた。全症例を用いて多変量解析を行ったところ、Codon38 変異は有意に発癌に寄与する因子であった ( $P=0.001$ , オッズ比 4.89)。以上より、HBV genotype C において、HBx の Codon38 変異を有する症例は、発癌の high risk group と考えられた。

#### 論 文 審 査 結 果 の 要 旨

本研究は、B 型肝炎において発癌危険度が高いとされる HBV Genotype C について、X 遺伝子における遺伝子変異と発癌との関連性を検討している。背景因子をマッチさせた B 型肝炎 39 例と B 型非肝癌 36 例における X 遺伝子の塩基配列を比較したところ、X 遺伝子 codon38 におけるプロリン→セリン変異が肝癌患者で有意に多いことが判明した。前向きコホート研究として新たに B 型肝炎 52 例と非肝癌 51 例における同部位の変異を検討したが、同様の結果であった。全症例における背景因子の多変量解析を行ったところ codon38 の変異は有意に発癌に寄与する独立因子であるとしている。X 蛋白は trans-activation 活性を有するとされているが、codon38 変異による transactivation 活性の差異は認めなかったとしている。Codon38 の変異と発癌との関連性は見出せなかったが、変異を有する症例が発癌高危険群であるとの発見は B 型慢性肝疾患診療に重要な知見を得たものとして価値ある業績であると認める。よって、本研究者は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。